

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-273676

(43)Date of publication of application : 08.11.1990

(51)Int.Cl.

C07D473/04  
A61K 31/52  
A61K 31/52  
A61K 31/52  
A61K 31/52  
A61K 31/52  
A61K 31/52  
C07D473/06  
C07D473/08

(21)Application number : 02-075359

(71)Applicant : BEECHAM WUELFING GMBH &  
CO KG  
BEECHAM GROUP PLC

(22)Date of filing : 23.03.1990

(72)Inventor : MASCHLER HARALD  
SPICER BARBARA ANN  
SMITH HARRY

(30)Priority

Priority number : 89 8906792 Priority date : 23.03.1989 Priority country : GB

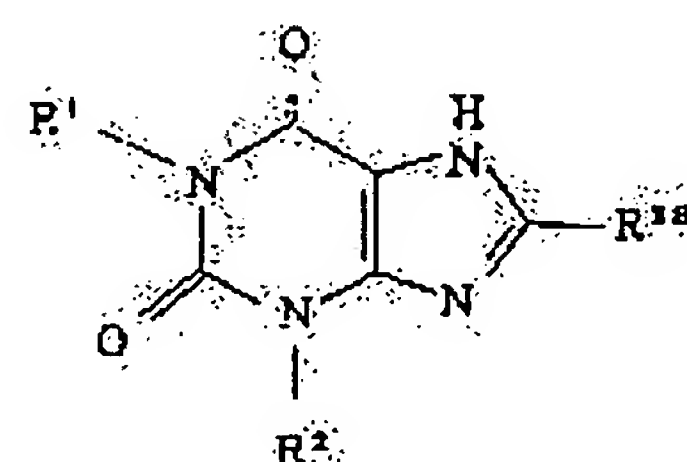
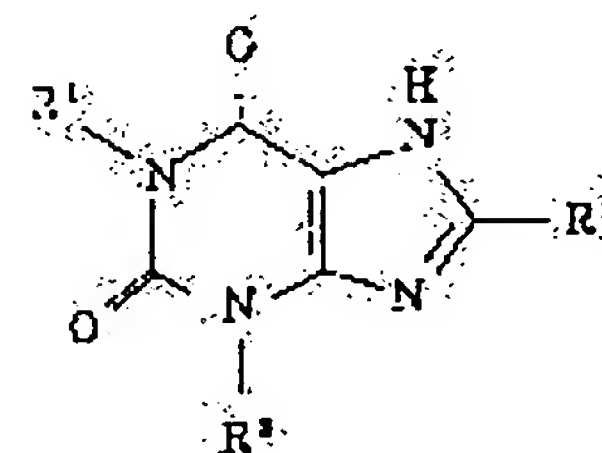
## (54) NOVEL COMPOUND, PRODUCTION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a pharmaceutical compositions containing 8-substd. xanthines containing a non-toxic amt. of a novel compd. as effective compds. and useful for treating and preventing cerebrovascular disorders, disorders associated with cerebral senility, disorders of a respiratory organ or allergic disorders accompanied by atopy.

CONSTITUTION: A compd. represented by formula I {wherein R1 and R2 are each alkyl or a group represented by formula II [wherein (m) is 0-3 and A is a (substd.) cyclic hydrocarbon group], R3 is halogen, nitro or -NR4R5 [R4 and R5 are each H, alkyl or alkylcarbonyl or R4 and R5 are combined with N to form a (substd.) heterocyclic group]}, for example, a compd. represented by formula III (when R1 of the formula II is CH3, R2 is not CH3 and R3a is R3) being a novel compd. or a pharmacologically acceptable salt thereof is used as an effective component and a carrier or an auxiliary agent is added thereto to prepare a pharmaceutical compsn.

This compsn. is used for treating or preventing disorders accompanied by neuron modification generated from an ischemic phenomenon, a peripheral vascular disease, dermatitis vegetans, disorders of a respiratory



organ or disorders caused by the increased number of acidocytes.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 平成2年(1990)11月8日

C 07 D 473/04  
A 61 K 31/52AAB  
AAM

8829-4C

※

審査請求 未請求 請求項の数 19 (全19頁)

⑥ 発明の名称 新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

⑦ 特 願 平2-75359

⑧ 出 願 平2(1990)3月23日

優先権主張 ⑨ 1989年3月23日 ⑩ イギリス(GB) ⑪ 8906792.0

⑫ 発 明 者 ハラルド・マシュラー 西ドイツ国、グロナウ(ライン) 3212, ベセルナーランド  
ストラツセ, ビーチャム・ヴェルフイング・ゲーエム  
ベーハ・ウント・コンパニー・カーゲー(番地なし)⑬ 出 願 人 ビーチャム・ヴェルフ  
イング・ゲーエムベー  
ハー・ウント・コンパ  
ニー・カーゲー  
西ドイツ国、ノイス404, ストレーゼマナレー 6⑭ 代 理 人 弁理士 秋沢 政光 外1名  
最終頁に続く

明細書の浄書(内容に変更なし)

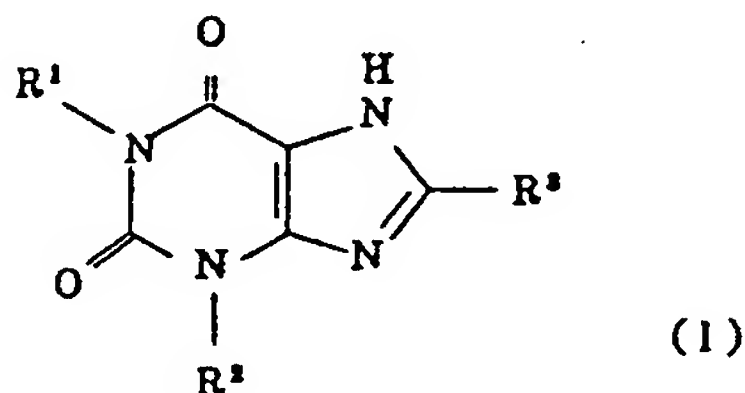
明 細 書

## 1. 発明の名称

新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

## 2. 特許請求の範囲

(1) 有効且つ非毒性量の式(1)



(1)

〔式中 R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> はそれぞれ独立してアルキル又は式(a)

(式中 m は零又は整数 1, 2 又は 3 を表し; A は置換又は非置換の環状炭化水素基を表す)

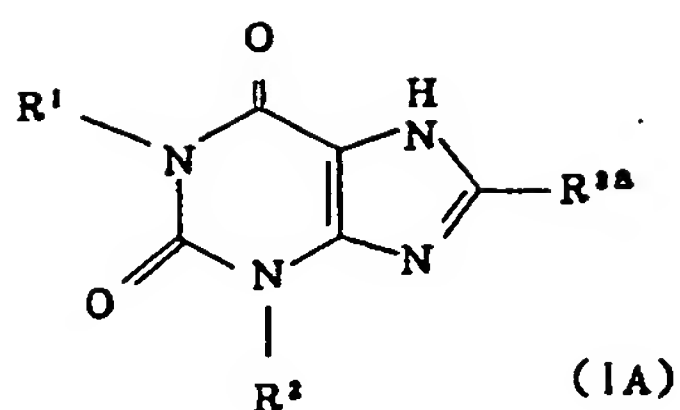
の部分を表し; そして

R<sup>3</sup> はハロゲン原子、ニトロ基又は基 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(式中 R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> はそれぞれ独立して水素、アルキル又はアルキルカルボニルを表すか又は R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> はそれらが結合している窒素と一緒になつて任意に置換されていてもよい複素環式基を表す)

の化合物又はもし適切ならばその製薬上許容しうる塩及び製薬上許容しうる担体を含む、脳血管障害及び/又は脳の老化にともなう障害の治療及び/又は虚血事象から生ずるニューロン変性にともなう障害及び/又は末梢血管疾患及び/又は増殖性皮膚疾患及び/又は呼吸器管の障害の予防及び/又は増加する数の好酸球にともなう障害及びアトピーにともなうアレルギー性障害の治療又は予防のための製薬組成物。

(2) 式(1)の化合物において R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> がともにメチルを表すとき R<sup>3</sup> はニトロ基でない式(1)の化合物又はもし適切ならばその製薬上許容しうる塩及びそれに対する製薬上許容する担体を含む製薬組成物。

(3) 式(1A)



〔式中  $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立してアルキル又は  
式(a)



(式中  $m$  は零又は整数 1, 2 又は 3 であり、 $A$  は置換又は非置換の環状炭化水素基である)

の部分を表し；ただし  $R^1$  がメチルを表すとき  $R^2$  はメチルではなく；そして

$R^3$  はハロゲン原子、ニトロ基又は基  $-NR^4R^5$

(式中  $R^4$  及び  $R^5$  はそれぞれ独立して水素、アルキル又はアルキルカルボニルを表すか又は  $R^4$  及び  $R^5$  はそれらが結合している窒素と一緒になつて任意に置換されていてもよい複素環式基を形成する)

01  $R^3$  がニトロ基又は基  $-NHR^4$  (式中  $R^4$  が水素又はアルキルカルボニルを表す) である請求項 3 ~ 10 の何れか一つの項記載の化合物。

02  $R^3$  がアミノ基を表す請求項 3 ~ 11 の何れか一つの項記載の化合物。

03  $R^3$  がハロゲン原子を表す請求項 3 ~ 10 の何れか一つの項記載の化合物。

04  $R^3$  がピロリジニル、ピペリジニル又はモルホリニル基を表す請求項 3 ~ 10 の何れか一つの項記載の化合物。

05 1,3-ジ- $n$ -ブチル-8-ニトロキサンチン；

1,3-ジ-シクロプロピルメチル-8-ジニトロキサンチン；

1,3-ジ-シクロブチルメチル-8-ニトロキサンチン；

1,3-ジ-シクロペンチルメチル-8-ニトロキサンチン；

1,3-ジ-シクロヘキシルメチル-8-ニトロキサンチン；

の化合物又はもし適切ならばその製薬上許容する塩。

(4)  $R^1$  が式(a)の部分を表す請求項 3 記載の化合物。

(5)  $R^2$  が式(a)の部分を表す請求項 3 又は 4 記載の化合物。

(6)  $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立して式(a)の部分を表す請求項 3 ~ 5 の何れか一つの項記載の化合物。

(7)  $A$  が置換又は非置換の  $C_3 \sim 8$  シクロアルキル基を表す請求項 3 ~ 6 の何れか一つの項記載の化合物。

(8)  $A$  が置換又は非置換のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル基を表す請求項 3 ~ 7 の何れか一つの項記載の化合物。

(9)  $A$  がシクロプロピル基又はシクロブチル基を表す請求項 3 ~ 8 の何れか一つの項記載の化合物。

06  $A$  がシクロプロピル基を表す請求項 3 ~ 9 の何れか一つの項記載の化合物。

1,3-ジ- $n$ -ブチル-8-アミノキサンチン；

1,3-ジ-シクロプロピルメチル-8-アミノキサンチン；

1,3-ジ-シクロブチルメチル-8-アミノキサンチン；

1,3-ジ-シクロペンチルメチル-8-アミノキサンチン；

1,3-ジ-シクロヘキシルメチル-8-アミノキサンチン；

1,3-ジ-シクロプロピル-8-アミノキサンチン；

1,3-ジ- $n$ -ブチル-8-アセトアミドキサンチン；

1,3-ジ- $n$ -ブチル-8-クロロキサンチン；

1,3-ジ- $n$ -ブチル-8-ブロモキサンチン；

1,3-ジ-シクロプロピルメチル-8-クロロキサンチン；

1,3-ジ-シクロヘキシル-8-クロロキサンチン；

1,3-ジ- $n$ -ブチル-8-ピペリジノキサンチン

ン；

1,3-ジ-シクロプロピルメチル-8-モルホリノキサントニン；

1,3-ジ-n-ブチル-8-ピロリジニルキサントニン；

1,3-ジ-シクロプロピルメチル-8-ピロリジニルキサントニン；

1,3-ジ-シクロプロピルメチル-8-ピペリジニルキサントニン；

1,3-ジ-シクロヘキシルメチル-8-ピペリジニルキサントニン；

1,3-ジ-シクロヘキシルメチル-8-プロモキサントニン；及び

1,3-ジ-シクロヘキシル-8-ニトロキサントニン；

又はもし適切ならばその製薬上許容しうる塩よりなる群から選ばれる請求項3記載の化合物。

00 1,3-ジ-シクロプロピルメチル-8-アミノキサントニン又はその製薬上許容しうる塩である請求項3記載の化合物。

(iii) 式(IA)の化合物を式(IA)の他の化合物に転換する工程；

(iv) 式(IA)の化合物を製薬上許容しうる塩に転換する工程

を行うことよりなる式(IA)の化合物を製造する方法。

00 式(II)の化合物とニトロ化剤とを反応させて $R^{3a}$ がニトロ基を表す式(IA)の化合物を提供し、次にもし必要ならば下記の任意の工程：

(i) 任意の基 $R^{1a}$ を $R^1$ へ及び/又は $R^{2a}$ を $R^2$ へ転換する工程；(ii) ニトロ基を他の基 $R^{3a}$ へ転換する工程；

(iii) 式(IA)の化合物を製薬上許容しうる塩へ転換する工程

を行うことよりなる請求項17記載の方法。

09 ニトロ基の他の基 $R^{3a}$ への転換が、

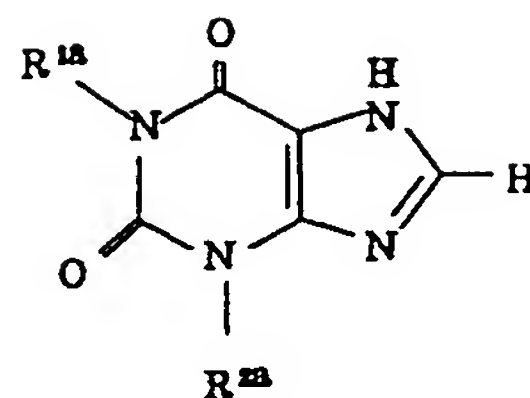
(i) ハロゲン原子へのニトロ基の転換；

(ii) アミン基へのニトロ基の転換；

(iii) ハロゲン原子へのニトロ基の転換、次に基

 $-NR^{4b}R^{5b}$  (ここで $R^{4b}$ 及び $R^{5b}$ はそれらが結

00 式(II)



(II)

(式中 $R^{1a}$ は式(IA)に関して規定した $R^1$ 又は $R^1$ へ転換可能な基を表しそして $R^{2a}$ は式(IA)に関して規定した $R^2$ 又はそれへ転換可能な基を表す)

の化合物と、式(II)の化合物のC-8水素を基 $R^{3b}$ (ここで $R^{3b}$ は式(IA)に関して前記で規定した $R^{3a}$ 又はそれへ転換可能な基を表す)により置換可能な試薬とを反応させ、次にもし必要ならば1種以上の下記の任意の工程：

(i) 任意の基 $R^{1a}$ を $R^1$ へ及び/又は $R^{2a}$ を $R^2$ へ転換する工程；(ii)  $R^{3b}$ が $R^{3a}$ ではないとき、 $R^{3b}$ を $R^{3a}$ へ転換する工程；

合している窒素原子と一緒になつて任意に置換されていてもよい複素環式基を形成する)へのハロゲン原子の転換；及び

(iv) アミノ基へのニトロ基の転換、次に基

$-NR^{4c}R^{5c}$  (ここで $R^{4c}$ は水素、アルキル又はアルキルカルボニルを表しそして $R^{5c}$ はアルキル又はアルキルカルボニルを表す)をもたらすためのアミノ基のアルキル化及び/又はアシル化

よりなるリストから選ばれる請求項18記載の方法。

## 3. 発明の詳細な説明

## 〔産業上の利用分野〕

本発明は、新規な治療法及び薬理学上の活性を有する或る新規な化合物、このような化合物の製法、このような化合物を含む製薬組成物及び医薬品におけるこのような化合物及び組成物の用途に関する。

## 〔従来の技術〕

Molecular Pharmacology, 6巻, 6号, 1970, 597~603ページは、1,3-ジメチル-8-ニト



ロ-キサンチンを開示している。この化合物は、脂肪分解性活性を有するものと開示されている。

Annalen der Chemie, 47, 362~365(1957)は、1,3-ジメチル-8-アミノ-キサンチン及びそれらが製造できる方法を開示している。薬理学上の有用性は、この化合物について開示されていない。

Drug Res. 27(1), Nr 19, 1977, 4~14 ページ、Van K.H.Klingler は、フェニルエチルアミノアルキルキサンチンの合成のみの中間体として或る1,3-ジメチル-8-置換キサンチンを開示している。

Drug Res. 31(11), Nr 12, 1981, R.G.Werner ら、2044 ~ 2048 ページは、或る1,3-ジメチル-8-置換キサンチンを開示している。薬理学上の活性は、これら化合物について開示されていない。

#### 【発明の概要】

或る8-置換キサンチンが脳代謝の阻害の結果に対して保護作用を有することが見い出された。

を示す。

これらの化合物は、又ホスホジエステラーゼ阻害剤として働き、そしてサイクリックAMPのレベルを上げ、それ故ヒト又はヒト以外の動物の増殖性皮膚疾患の治療に用いられる可能性がある。

これらの化合物は、又気管支拡張活性を有することが示され、従つて呼吸器管の障害例えば可逆性気道閉塞及び喘息の治療に用いられる可能性がある。

又、これらの化合物が誘導された血液の好酸球の良好な阻害剤であり、さらにそれらはそれ故増加した数の好酸球にともなう障害例えば喘息及びアトピーにともなうアレルギー性疾患例えばじんま疹、湿疹及び鼻炎の治療及び/又は予防に用いられる可能性がある。

新規な化合物の或るものは、又有用なアデノシンA1拮抗剤活性を有することが示される。

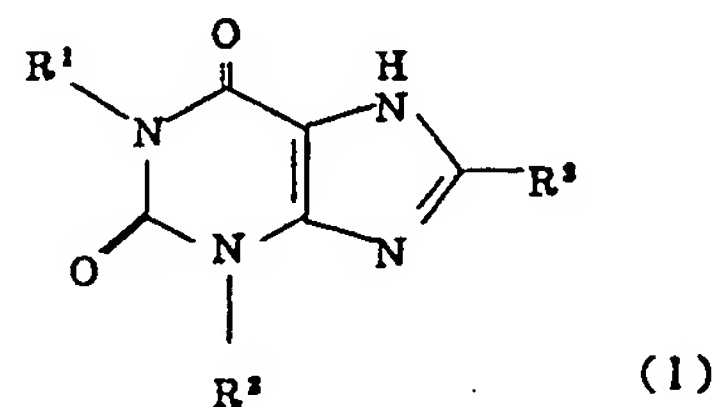
最後に、本発明の化合物は又良好な代謝安定性を示す。

従つて本発明は、有好且非毒性量の式(1)

該化合物は、一過性前脳虚血後のデータ習得又は回復を改善し、それ故脳の老化、多発性梗塞痴呆、アルツハイマー型の老化痴呆、年令にともなう記憶欠陥を含む学習、記憶及び認識の機能不全にともなう脳血管及びニューロン変性の障害並にパーキンソン病にともなう或る障害の治療に有用である。

これらの化合物は、又神経保護活性を有することが示される。それらは、それ故心拍停止、発作による脳虚血を含む虚血性事象そして又手術及び/又は分娩により生ずるような脳虚血性事象後により生ずるニューロン変性にともなう障害の予防に有用である。さらに、本以合物による治療は、虚血後の障害をうけた脳の機能により生ずる機能障害の治療に有利であることが示される。

これらの化合物は、又虚血性骨格筋の酸素圧を増大するのに活性がある。この性質は、虚血性骨格筋を通る栄養血流を増大させ、それは次いで本発明の化合物が末梢血管疾患例えば間欠性跛行の治療用の薬剤として用いられる可能性があること



〔式中R¹及びR²はそれぞれ独立してアルキル又は式(a)



〔式中mは零又は整数1,2又は3を表し；Aは置換又は非置換の環状炭化水素基を表す〕

の部分を表し；そして

R³はハロゲン原子、ニトロ基又は基-NR⁴R⁵

〔式中R⁴及びR⁵はそれぞれ独立して水素、アルキル又はアルキルカルボニルを表すか又はR⁴及びR⁵はそれらが結合している窒素と一緒になつて任意に置換されていてもよい複素環式基を表す〕を表す〕

の化合物又はもし適切ならばその製薬上許容しう

る塩をその必要のあるヒト又はヒト以外の動物に投与することよりなる脳血管障害及び／又は脳の老化にともなう障害の治療及び／又は虚血性事象から生ずるニューロン変性にともなう障害及び／又は末梢血管疾患及び／又は増殖性皮膚疾患及び／又は呼吸器管の障害の予防及び／又は増加する数の好酸球にともなう障害及びアトピーにともなうアレルギー性障害の治療又は予防の方法を提供する。

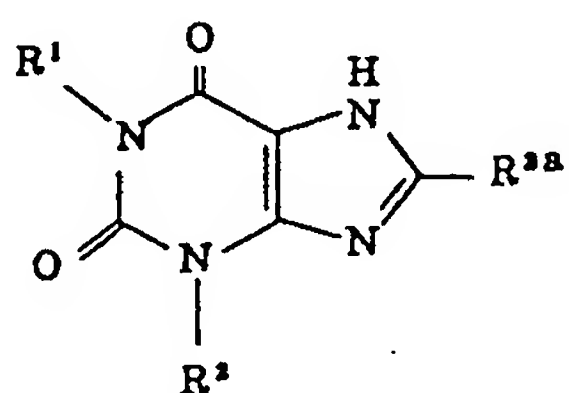
他の態様では、本発明は、脳血管障害及び／又は脳の老化にともなう障害の治療及び／又は虚血性事象から生ずるニューロン変性にともなう障害及び／又は末梢血管疾患及び／又は増殖性皮膚疾患及び／又は呼吸器管の障害の予防及び／又は増加する数の好酸球にともなう障害及びアトピーにともなうアレルギー性障害の治療又は予防のための薬剤の製造用の式(1)の化合物又はもし適切ならばその製薬上許容しうる塩の用途を提供する。

本発明は、又式(1)の化合物又はもし適切ならばその製薬上許容しうる塩及びそれに対する製薬

の化合物又はもし適切ならばその製薬上許容しうる塩を提供する。

前述のように、式(1)の化合物の成るものは新規であり、本発明の他の態様を形成する。

従つて、本発明は又式(1A)



(1A)

(式中R¹及びR²はそれぞれ独立してアルキル又は

式(a)



(式中mは零又は整数1,2又は3であり、Aは置換又は非置換の環状炭化水素基である)

の部分を表し、ただしR¹がメチルを表すときR²はメチルではなく；そして

R³ᵃはハロゲン原子、ニトロ基又は $\text{NR}^4\text{R}^5$  (式

上許容しうる担体を含む製薬組成物を提供する。

本発明は、又式(1)の化合物においてR¹及びR²がともにメチルを表すならばR³はニトロ基ではない、式(1)の化合物又はもし適切ならばその製薬上許容しうる塩並にそれに対する製薬上許容しうる担体を含む製薬組成物を提供する。

他の態様において、本発明は、式(1)の化合物においてR¹及びR²がともにメチルを表すならばR³はニトロ基ではない、活性治療物質として用いられる式(1)の化合物又はもし適切ならばその製薬上許容しうる塩を提供する。

本発明は、又脳血管障害及び／又は脳の老化にともなう障害の治療及び／又は虚血性事象から生ずるニューロン変性にともなう障害及び／又は末梢血管疾患及び／又は増殖性皮膚疾患及び／又は呼吸器管の障害の予防及び／又は増加する数の好酸球にともなう障害及びアトピーにともなうアレルギー性障害の治療又は予防に用いられる。式(1)の化合物においてR¹及びR²がともにメチルを表すならばR³はニトロ基ではない、式(1)

中R⁴及びR⁵はそれぞれ独立して水素、アルキル又はアルキルカルボニルを表すか又はR⁴及びR⁵はそれらが結合している窒素と一緒になつて任意に置換していてもよい複素環式基を形成する]の化合物又はもし適切ならばその製薬上許容しうる塩を提供する。

好適には、R¹は式(a)の部分を表す。

好適には、R²は式(a)の部分を表す。

好ましくは、R¹及びR²はそれぞれ独立して式(a)の部分を表す。

好適には、Aは非置換である。望ましくは、Aは置換又は非置換のC₃〜、シクロアルキル基特にC₃〜、シクロアルキル基を表す。

特にAは置換又は好ましくは非置換のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル基を表す。

望ましくはAはシクロプロピル基又はシクロブチル基を表す。

好ましくはAはシクロプロピル基を表す。

R¹又はR²がアルキルを表すとき、好ましい

アルキル基は  $n$ -ブチル基である。

$R^1$  又は  $R^{2a}$  の例は、ニトロ基又は基  $-NHR^4$  (式中  $R^4$  は水素又はアルキルカルボニルを表す) を含む。

$R^1$  又は  $R^{2a}$  がハロゲン原子を表すときそれは好適には臭素又は塩素原子である。

$R^1$  又は  $R^2$  の何れかがアルキル又はアルキルカルボニルを表すとき、 $R^1$  又は  $R^2$  の他が水素を表すのが好ましい。

アルキルカルボニル基の例はアセチル基である。

好適な複素環式基は、単環又は縮合環を有する飽和又は不飽和複素環式基を含み、各環は 5~7 個の環原子を有し、その環原子は任意に O, N 又は S から選ばれる 2 個以内の追加のヘテロ原子を含んでもよい。

望ましい複素環式基は、5~7 個特に 5 又は 6 個そして好ましくは 6 個の環原子を含む環を含む。

望ましい追加のヘテロ原子は O 又は N 特に O である。

望ましい複素環式基は、飽和複素環式基である。

酸付加塩は、製薬上許容しうる無機塩例えば硫酸塩、硝酸塩、磷酸塩、硼酸塩、塩酸塩及び臭化水素酸塩を含む酸付加塩、並に製薬上許容しうる有機酸付加塩例えば酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、くえん酸塩、こはく酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、メタンスルホン酸塩、 $\alpha$ -ケトグルタル酸塩、 $\alpha$ -グリセロ磷酸塩及びグルコース-1-磷酸塩である。好ましくは酸付加塩は、塩酸塩である。

式(1)の化合物の製薬上許容しうる塩は、従来の方法を用いて製造される。

式(1)の好適な化合物は、式(1A)の化合物である。

ここで用いるとき用語「環状複素環式基」は、それぞれの環で 8 個以内の炭素原子好適には 6 個以内の炭素原子例えば 3, 4, 5 又は 6 個の炭素原子を含む単環及び縮合環の環状炭化水素を含む。

任意の環状炭化水素基に関する好適な任意の置換基は、 $C_1$ ~。アルキル基又はハロゲン原子を含む。

望ましい複素環式基は、単環の複素環式基である。

5 個の環原子を含む望ましい複素環式基は、ピロリジニル基を含む。

6 個の環原子を含む望ましい複素環式基は、ペリジニル又はモルホリニル基を含む。

好適には、 $R^2$  はアミノを表す。

好適には、 $R^{2a}$  はアミノを表す。

好適には、 $m$  は零又は整数 1 を表す。

望ましくは、 $m$  は 1 を表す。

好適な製薬上許容しうる塩は、製薬上許容しうる塩基塩及び製薬上許容しうる酸付加塩である。一般に、 $R^2$  がニトロである式(1)の化合物は、塩基塩を形成し、式(1)の化合物の好適な製薬上許容しうる塩基塩は、金属塩例えばアルカリ金属塩例えばナトリウム塩、又は有機アミン塩例えばエチレンジアミンによりもたらされるものを含む 7-N 塩基塩を含む。

$R^2$  がアミノである式(1)の化合物の或るものは、酸付加塩を形成し、式(1)の化合物の好適な

ここで用いるとき用語「アルキル」は、単独で用いるか又は他の基の部分(例えばアルキルカルボニル基中で)として用いるときの何れでも 1~12 個の炭素原子好適には 1~6 個の炭素原子を含む直鎖及び枝分れ鎖のアルキル基例えばメチル、エチル、プロピル又はブチルを含む。

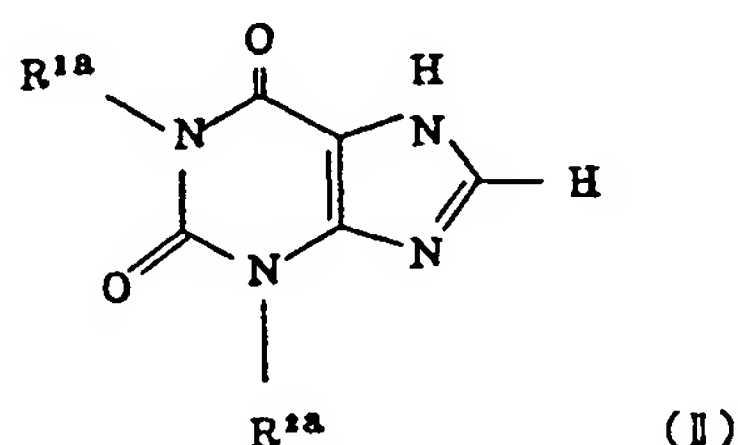
ここで用いるとき表現「増殖性皮膚疾患」は、不完全な組織の分化をとともなう、表皮、真皮又はそれらへの<sup>付</sup>不属物における促進された細胞の分化を特徴とする良性及び悪性の増殖性皮膚疾患を意味する。このような疾患は、ヒトにおける乾せん、アトピー皮膚炎、非特異性皮膚炎、一次刺激接触皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、皮膚の基底及び扁平上皮癌、鱗状魚りんせん、表皮剥離性角質増殖症、前癌性日光誘発角化症、非悪性角化症、アクネ及び脂漏性皮膚炎及び家畜におけるアトピー性皮膚炎及びかいせんを含む。

式(1)の化合物は、好ましくは製薬上許容しうる形である。製薬上許容しうる形により、特に通常の製薬添加物例えば希釈剤及び担体を除きそし



て通常の投与量のレベルで有毒と考えられる物質を含まない、製薬上許容しうるレベルの純度を有するものを意味する。製薬上許容しうるレベルの純度は、一般に通常の製薬添加物を除いて少なくとも50%好ましくは75%さらに好ましくは90%そしてさらに好ましくは95%であろう。

本発明は、さらに式(II)



(式中 R<sup>1a</sup> は式(IA)に関して規定した R<sup>1</sup> 又は R<sup>1</sup> へ転換可能な基を表しそして R<sup>2a</sup> は式(IA)に関して規定した R<sup>2</sup> 又はそれへ転換可能な基を表す)

の化合物と、式(II)の化合物の C-8 水素を基 R<sup>3b</sup> (ここで R<sup>3b</sup> は式(IA)に関して前記で規定した R<sup>3a</sup> 又はそれへ転換可能な基を表す)により

る。

式(II)の化合物の C-8 水素の置換のための反応の条件は、もちろん選んだ特別な試薬に依存し、一般に用いる条件は、用いる試薬について従来使われているものであろう。

一つの特に好適な試薬は、ニトロ化剤である。

前述の方法の一つの好都合な形において、式(II)の化合物は好適なニトロ化剤と反応して、R<sup>3a</sup> がニトロ基を表す式(IA)の化合物を生じ、次にニトロ基をハロゲン原子又は前記の式 -NR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup> の基へ転換する。

従つて、一つの特別な態様において、本発明は式(IA)の化合物の製法を提供し、その方法は、前記の式(II)の化合物とニトロ化剤とを反応させて、R<sup>3a</sup> がニトロ基を表す式(IA)の化合物が得られ、次にもし必要ならば下記の任意の工程：

- (I) 任意の基 R<sup>1a</sup> を R<sup>1</sup> へ及び/又は R<sup>2a</sup> を R<sup>2</sup> へ転換する工程；
- (II) ニトロ基を他の基 R<sup>3b</sup> へ転換する工程；
- (III) 式(IA)の化合物を製薬上許容しうる塩へ転

置換可能な試薬とを反応させ、次にもし必要ならば1種以上の下記の任意の工程：

- (I) 任意の基 R<sup>1a</sup> を R<sup>1</sup> へ及び/又は R<sup>2a</sup> を R<sup>2</sup> へ転換する工程；
  - (II) R<sup>3b</sup> が R<sup>3a</sup> ではないとき、R<sup>3b</sup> を R<sup>3a</sup> へ転換する工程；
  - (III) 式(IA)の化合物を式(IA)の他の化合物に転換する工程；
  - (IV) 式(IA)の化合物を製薬上許容しうる塩に転換する工程
- を行うことよりなる式(IA)の化合物を製造する方法を提供する。

R<sup>3a</sup> がニトロを表す式(IA)の化合物では、R<sup>3b</sup> は好ましくは R<sup>3a</sup> 即ちニトロを表す。

R<sup>3a</sup> がニトロ以外を表す式(IA)の化合物では、R<sup>3b</sup> は好ましくは R<sup>3a</sup> へ転換可能な基を表す。

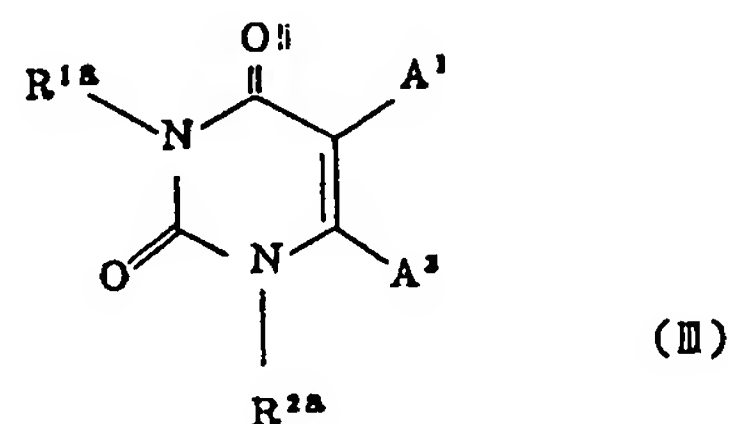
一つの好ましい基 R<sup>3b</sup> は、次にもし必要ならば基 R<sup>3a</sup> へ転換できるニトロ基である。

基 R<sup>3b</sup> により式(II)の化合物の C-8 水素を置換するのに好適な試薬は、適切な従来の試薬であ

換する工程

を行うことよりなる。

式(II)の化合物は、式(III)



(式中 R<sup>1a</sup> は式(IA)に関して規定した R<sup>1</sup> 又は R<sup>1</sup> へ転換可能な基を表し、R<sup>2a</sup> は式(IA)に関して規定した R<sup>2</sup> 又はそれに転換可能な基を表し、A<sup>1</sup> は -NO 又は -NH·CHO を表し、A<sup>2</sup> は -NH·CH<sub>3</sub> 又は -NH<sub>2</sub> を表し、ただし A<sup>1</sup> が -NO ならば A<sup>2</sup> は -NH·CH<sub>3</sub> でありそして A<sup>1</sup> が -NH·CHO ならば A<sup>2</sup> は NH<sub>2</sub> である)

の化合物を脱水環化し；

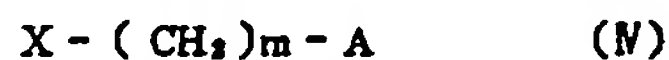
次にもし必要ならば任意の基 R<sup>1a</sup> を R<sup>1</sup> へ及び/又は R<sup>2a</sup> を R<sup>2</sup> へ転換することにより製造できる。式(III)の化合物の脱水環化は、任意の好適な条件

下で行うことができる。望ましくは選ばれた条件は、形成した水が反応混合物から除去され、従つて反応は一般に 100℃～200℃の範囲例えば 180℃～190℃の範囲の高温で行われる。

方法の一つの態様において、特に  $A^1$  が  $-NO$  であり  $A^2$  が  $-NH\cdot CH_3$  であるとき、反応は溶媒の還流温度で水と混和しない溶媒例えばトルエン中で行われ、水は水分離器を用いて除かれる。

$R^{1a}$  及び  $R^{2a}$  に関する好適な基は、それぞれ  $R^1$  及び  $R^2$  を含むか又は窒素保護基例えばベンジル基を含む。

$R^{1a}$  又は  $R^{2a}$  がそれぞれ  $R^1$  又は  $R^2$  以外を表すとき、 $R^1$  への  $R^{1a}$  及び  $R^2$  への  $R^{2a}$  の上記の転換は、適切な従来の方法を用いて行うことができる。例えば  $R^{1a}$  (又は  $R^{2a}$ ) が窒素保護基例えばベンジル基を表すとき、保護基は適切な従来の方法例えば接触水素化を用いて除去でき、そして得られた生成物と式 (N)



(式中 A 及び m は式 (1A) に関して規定した通り

(III) の化合物は、好適には下記のように式 (A) の 6-アミノウラシルから製造できる。

であり、X は脱離基例えばハロゲン例えば臭素又は沃素を表す)

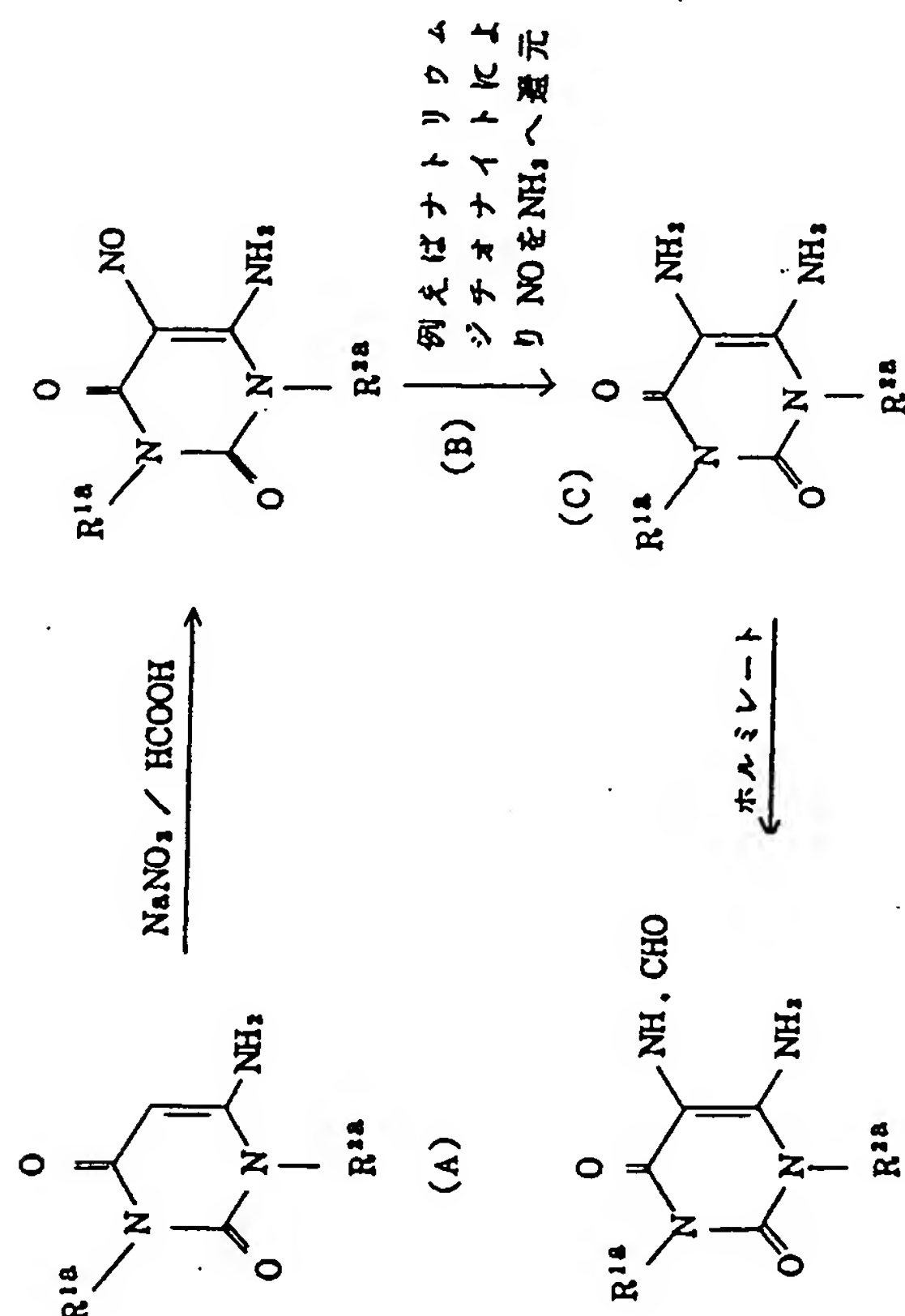
の化合物とを反応させる。

任意の反応性基又は原子例えばキサンチン窒素原子の保護は、前記の方法の任意の適切な工程で行うことができる。好適な保護基は、保護される特別な基又は原子について当業者が従来用いているものを含み、例えばキサンチン窒素原子に対する好適な保護基はベンジル基である。

保護基は、適切な従来の方法を用いて製造され除去できる。

例えば、N-ベンジル保護基は、塩基例えばトリエチルアミンの存在下式 (I) の適切な化合物を塩化ベンジルにより処理することにより製造できる。N-ベンジル保護基は、好都合には高温で好適な溶媒例えばエタノール中で好適な触媒例えば活性炭上のパラジウムによる接触水素化により、又は外界温度で乾燥ベンゼン中の無水塩化アルミニウムによる処理により除去できる。

$A^1$  が  $-NH\cdot CHO$  を表し  $R^2$  が  $-NH_2$  を表す式



式  
(式中  $R^{1a}$  及び  $R^{2a}$  は式 (I) に関して規定した通りである)。

好適には、上述の反応で用いる反応条件は、適切な従来の条件である。方法の好ましい態様では、式 (III) の対応する化合物への (B) 及び (C) を経る 6-アミノウラシル (A) の転換並に式 (I) の化合物への式 (II) の化合物の環化は、好適には、  
H. Broderick 及び A. Edenhofer, Chem. Berichte, 88, 1306~1312 (1955) のそれと類似の方法を用いて、その場ですべて行われる。

式 (A) の 6-アミノウラシルは、それ自体  
V. Papesch 及び E. F. Schroder, J. Org. Chem., 16, 1879-90 (1951), 又は Yozo Ohtsuka, Bull. Chem. Soc. Jap., 1973, 46(2), 506-9. の方法により製造できる。

$A^1$  が  $-NO$  を表し  $A^2$  が  $-NH \cdot CH_3$  を表す式 (III) の化合物は、好都合には下記の反応により式 (D) の 6-クロロウラシルから製造できる。

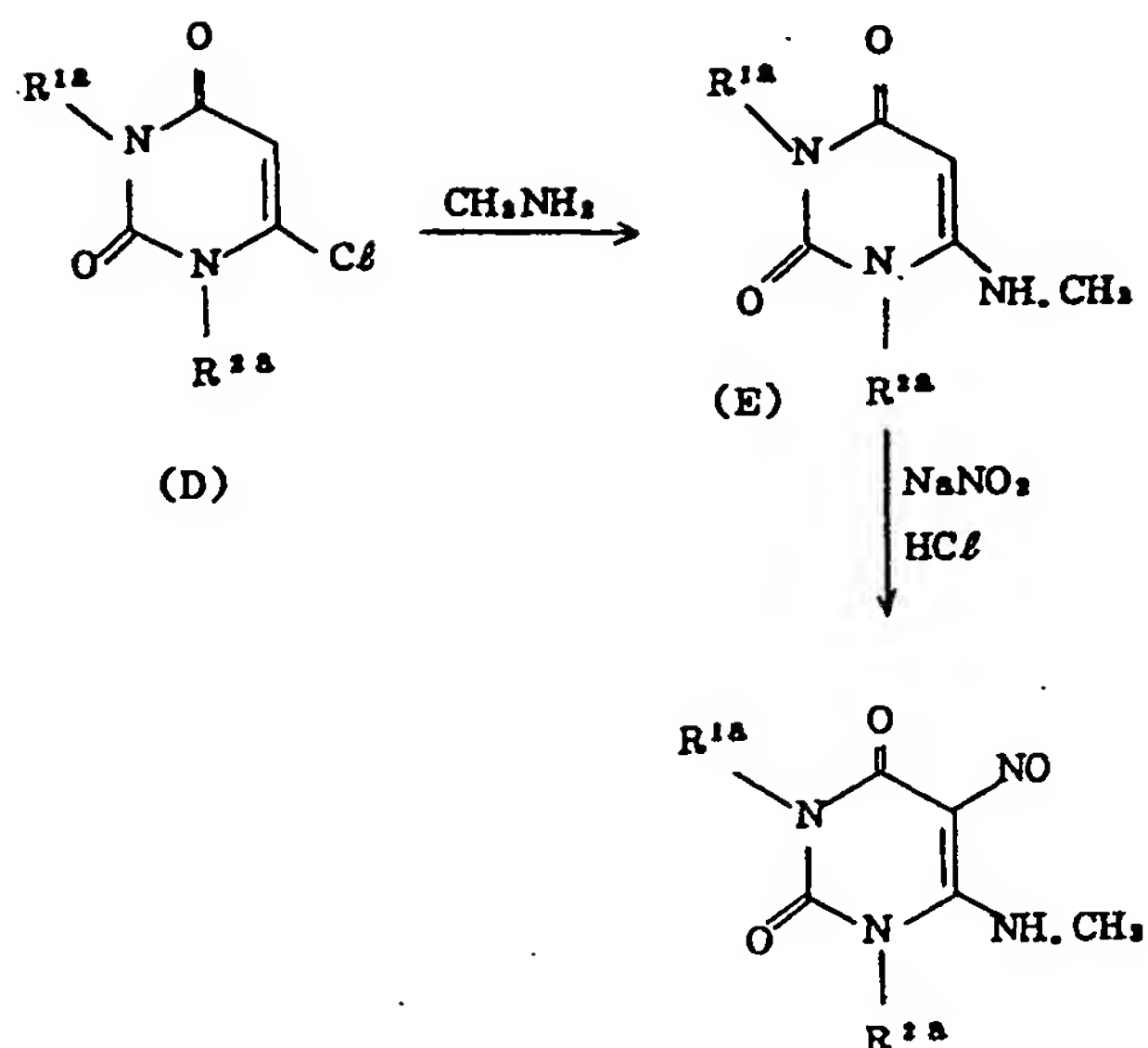
ものである。式 (D) の 6-クロロウラシルは、又 Dietz らの方法により製造できる。

$R^{2a}$  がニトロ基を表すとき、他の基  $R^{2a}$  へのニトロ基の好適な転換は、以下のものを含む。

- (I) ハロゲン原子へのニトロ基の転換；
- (II) アミン基へのニトロ基の転換；
- (III) ハロゲン原子へのニトロ基の転換、次に基  $-NR^{4b}R^{5b}$  (ここで  $R^{4b}$  及び  $R^{5b}$  はそれらが結合している窒素原子と一緒になつて任意に置換していてもよい複素環式基を形成する) へのハロゲン原子の転換；及び
- (IV) アミノ基へのニトロ基の転換、次に基  $-NR^{4c}R^{5c}$  (ここで  $R^{4c}$  は水素、アルキル又はアルキルカルボニルを表しそして  $R^{5c}$  はアルキル又はアルキルカルボニルを表す) をもたらすためのアミノ基のアルキル化及び／又はアシル化。

ニトロ基は、任意の好都合なハロゲン化剤を用いることによりハロゲン原子に転換できる。

一つの好適なハロゲン化剤は、ハロゲン化水素



(式中  $R^{1a}$  及び  $R^{2a}$  は式 (I) に関して規定した通りである)。

好適には、最後の上記の反応で用いられる反応条件は、適切な従来の条件例えば H. Goldner, G. Dietz 及び E. Carstens, Liebigs Annalen der Chemie, 691, 142-158 (1965) の方法で用いる

であり、好適には高温例えば 50~150℃ の範囲で濃塩酸又は濃臭化水素酸を用いるような水性条件で反応する。

他の好適なハロゲン化剤は、オキシハロゲン化剤例えばオキシ塩化磷であり、それは好適には高温例えば 50℃~150℃ で任意の好適な溶媒例えばジメチルホルムアミド中で反応することができる。

ニトロ基は、好都合には従来の還元法例えば外界温度で錫粉末及び濃塩酸を用いることにより又は外界温度で含水メタノール中でナトリウムジチオナイトを用いることにより、アミノ基に転換できる。

式 (IA) の化合物の  $R^{2a}$  がハロゲン原子を表すとき、それは式 (II)



(式中  $R^{4b}$  及び  $R^{5b}$  は前記同様である) の試薬と反応させることにより基  $-NR^{4b}R^{5b}$  へ転換できる。

式 (IA) の化合物と式 (II) の化合物との間の反応は、大気圧又は高圧で、生成物の形成の好都合

な速度をもたらす任意の温度であるが好適には高温例えば50〜180℃の範囲の温度で、任意の好適な溶媒例えばトルエン中で行うことができる。

前述の転換に用いられる好適なアルキル化方法は、当業者により従来用いられているものを含み、例えば任意の好都合な溶媒例えばアセトニトリル又はトルエン中で塩基例えば炭酸カリウムの存在下ハロゲン化物好ましくは沃化物を用いる方法を含む。

前述の転換に用いられる好適なアシル化法は、当業者により従来用いられているものを含み、従つてアミノ基は適切なアシル化剤を用いることによりアルキルカルボニルアミノ基に転換でき、例えばアミノ基は高温で無水酢酸を用いることによりアセチルアミノ基に転換できる。

式(1)の化合物は、前記の方法に従つて、又は適切ならば前記の刊行物の方法により製造できる。

活性化合物は、任意の好適な経路により投与されるように処方でき、好ましい経路は治療が要求される障害に依存し、そして好ましくは単位投与

リウム澱粉グリコラート又は微結晶セルロース；又は製薬上許容しうる湿潤剤例えばナトリウムラウリルサルフェートを含むことができる。

固体経口組成物は、混合、充填、打錠などの従来の方法により製造できる。混合操作の反復が、多量の充填剤を用いるこれら組成物の全体中に活性剤を分布させるのに用いることができる。

このような操作は、もちろん当業者にとり周知である。錠剤は、通常の製薬上の実地において周知の方法により、特に腸溶性コーティングによりコーティングできる。

経口液剤は、例えばエマルション、シロップ又はエリキシルの形であるか、又は使用前に水又は他の好適な媒体により再溶解可能な乾燥生成物として提供できる。このような液剤は、従来の添加物例えば沈澱防止剤例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、水素化食用脂；乳化剤例えばレシチン、ソルビタンモノオレエー

の形又はヒトの患者が自分自身単一の投与で投与できる形である。有利には、組成物は、経口、直腸内、局所、非経口、静脈内又は筋肉内投与又は呼吸器管経由投与に好適である。製品は、活性成分の徐放を行うようにデザインできる。

本発明の組成物は、錠剤、カプセル、パック、バイアル、粉末、顆粒、トローチ、座剤、再溶解可能な粉末又は液剤例えば経口又は滅菌非経口溶液又は懸濁液の形にできる。局所処方物も又適切なとき考えられる。

投与の一定性を得るために、本発明の組成物は単位投与の形にあるのが好ましい。

経口投与用の単位投与の形は、錠剤及びカプセルであり、そして従来の添加物例えば結合剤例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガントガム又はポリビニルピロリドン；充填剤例えばラクトース、砂糖、とうもろこし澱粉、磷酸カルシウム、ソルビトール又はグリシン；打錠用滑沢剤例えばステアリン酸マグネシウム；崩壊剤例えば澱粉、ポリビニルピロリドン、ナト

ト又はアラビアゴム；非水性媒体（食用油を含むことができる）例えばアーモンド油、分留ココナツ油、油状エステル例えばグリセリンのエステル、プロピレングリコール又はエチルアルコール；保存料例えばメチル又はプロピルp-ヒドロキシベンゾエート又はソルビン酸；そしてもし所望ならば従来の香味料又は着色剤を含むことができる。

組成物は又好適には点鼻薬又はネブライザー用のエアロゾル又は溶液として、又は単独で又は不活性担体例えばラクトースとの組合わせで吸入用の微粉末として、呼吸器管への投与のために提供できる。このような場合、活性化合物の粒子は、好適には50ミクロン以下例えば0.1〜50ミクロン、好ましくは10ミクロン以下例えば1〜10ミクロン、1〜5ミクロン又は2〜5ミクロンの直径を有する。適切ならば、少量の他の抗喘息及び気管支拡張薬例えば交感神経作用アミン例えばイソブレナリン、イソエタリン、サルブタモール、フェニルエフリン及びエフェドリン；キサンチン誘導体例えばテオフィリン及びアミノフィリン及びコルチ



コステロイド例えばプレドニゾン及び副腎刺激剤例えばACTHが含まれる。

非経口投与のためには、流体単位投与の形は、化合物及び滅菌媒体を利用して製造され、そして用いられる濃度に応じて媒体中に懸濁又は溶解される。溶液を製造するに当つて、化合物は注射用の水に溶解され、好適なバイアル又はアンプルに充填する前に滅菌処理されそしてシールされる。有利には、助剤例えば局所麻酔剤、保存料及びバッファ剤が媒体中に溶解される。安定性を増すために、組成物はバイアルに注入後凍結されそして水を真空下除く。非経口懸濁液は実質的に同一のやり方で製造されるが、ただし化合物は溶解される代りに媒体中に懸濁され、そして滅菌は処理により達成できない。化合物は、滅菌媒体に懸濁される前にエチレンオキシドにさらすことにより滅菌できる。有利には、界面活性剤又は湿潤剤が組成物に含まれて、化合物の均一な分布を助ける。

組成物は、投与の方法に応じて0.1～99重量%好ましくは10～60重量%の活性物質を含むことが

薬局方に記述されているように、当業者に周知の従来の処方物である。

好適には、式(1)の化合物又はもし適切ならばその製薬上許容しうる塩は、処方物の約0.5～20重量%望ましくは約1～10%例えば2～5%を占めるだろう。

本発明の治療に用いられる化合物の投与量は、障害の程度、患者の体重及び化合物の相対的有効度により通常のやり方で変化しよう。しかし、一般的な目安として好適な単位投与物は0.5～200、0.5～100又は0.5～10mgの如く0.1～1000mg例えば0.5、1、2、3、4又は5mgであり、そしてこのような単位投与物は1日1回以上例えば1日2、3、4、5又は6回好ましくは1日1又は2回投与されて、70kgの成人では1日当りの全投与量は約0.1～1000mgの範囲にあり、即ち0.007～3、0.007～1.4、0.007～0.14又は0.01～0.5mg/kg/日の如く約0.001～20mg/kg/日例えば0.01、0.02、0.04、0.05、0.06、0.08、0.1又は0.2mg/kg/日の範囲にあり；そしてこのような

できる。

式(1)の化合物又はもし適切ならばその製薬上許容しうる塩は、又従来の局所添加物と組合わせて局所処方物として投与できる。

局所投与物は、例えば軟膏、クリーム又はローション、含浸ドレッシング、ゲル、ゲル・スティック、スプレー及びエロゾルとして提供でき、そして適切な従来の添加物例えば保存料、薬剤の浸透を助ける溶媒及び軟膏及びクリームにおけるエモリエントを含むことができる。処方物は相溶性の従来の担体例えばクリーム又は軟膏のベース及びローション用のエタノール又はオレイルアルコールを含むことができる。

式(1)の化合物又はもし適切ならばその製薬上許容しうる塩に用いることのできる好適なクリーム、ローション、ゲル、スティック、軟膏、スプレー又はエロゾル処方物は、例えば薬学及び化粧品学の標準の教科書例えば<sup>0</sup>Lehard Hill Booksにより発行されているHarry's Cosmetology、RemingtonのPharmaceutical Sciences及び英国

治療は多くの週又は月に及ぶことができる。

ここで用いるとき用語「製薬上許容しうる」は、ヒト及び動物の両方の使用に好適な物質を包含する。

毒性学上の作用は、上述の投与量の範囲では式(1)の化合物について見い出せなかつた。

#### 【実施例】

下記の薬理学上のデータ及び実施例は、本発明を説明する。下記の参考例は、式(1A)の新規な化合物への中間体の製造を説明する。

#### 実施例 1

##### 1,3-ジ-n-ブチル-8-ニトロキサンチン

1,3-ジ-n-ブチルキサンチン(73g, 0.28モル)を酢酸(120ml)に溶解し、次に87℃で濃硝酸(49g)により処理した。1時間後、混合物を5℃に冷却し、得られた黄色の沈殿を除去しそして水洗した(50ml)。黄色の結晶をジクロロメタンに溶解しそして2回水洗した。分離した有機層を次に乾燥し(無水硫酸ナトリウム)そして濃縮して結晶性生成物を得た。収量73g(86%)、mp 168℃。



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/DMSO):

ppm: 0.93 (t, J=6.3 Hz, 6H), 1.1-2.0 (m, 8H),  
3.8-4.25 (m, 4H).

実施例 21,3-ジ-シクロプロピルメチル-8-ニトロキサンテン

1,3-ジ-シクロプロピルメチルキサンテン (20g, 0.076 モル) を酢酸 (33 ml) に溶解し、次に 87℃ で濃硝酸 (13.2g) により処理した。1 時間後、混合物を 5℃ に冷却しそして得られた黄色の沈澱を除去した。黄色の結晶をジクロロメタンに溶解しそして水洗した。分離した有機層を次に無水硫酸ナトリウムにより乾燥しそして真空濃縮した。生成物が濃縮物から結晶して黄色の結晶性生成物を得た。収量 12.2g (56.5%), mp 207℃ (分解)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):

ppm: 0.35-0.7 (m, 8H), 1.1-1.7 (m, 2H), 3.95-4.2 (m, 4H), 9.0-11.0 (br. D<sub>2</sub>O, 1H と交換)。

下記の化合物は、実施例 1 に記述したのと同様

製造

実施例 1 からの 1,3-ジ-n-ブチル-8-ニトロキサンテン (8.5g) を濃塩酸 (85 ml) 中に懸濁し、次に室温で少量ずつ錫の粉末 (14.5g) により処理した。10 分間攪拌後懸濁物の黄色が消失した。次に沈澱を除去し 2 回エタノールにより再結晶した。生成物は無色の結晶を形成した。収量 5.5g (63%), mp >250℃。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO):

ppm: 0.90 (t, J=6.1 Hz, 6H), 1.05-1.9 (m, 8H), 3.65-4.15 (m, 4H), 6.9 (br, D<sub>2</sub>O, 1H と交換)。




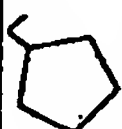
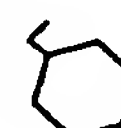
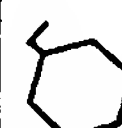


実施例 81,3-ジ-n-ブチル-8-アミノキサンテン

1N 水酸化ナトリウム溶液による実施例 6 からの塩酸塩の中和により、結晶性化合物として 1,3-ジ-n-ブチル-8-アミノキサンテンを得た。収量 92%, mp 89℃。

実施例 91,3-ジ-シクロプロピルメチル-8-アミノキサンテン

な方法を用いて製造した。適切な 1,3-ジ-シクロアルキルメチルキサンテン基体は、ここで記述した方法及び英国特許出願第 8826595.4 号明細書に記載した方法により製造した。

第 1 表

実施例 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	M. pt (°C)	<sup>1</sup> H NMR スペクトル (CDCl <sub>3</sub> 又は CDCl <sub>3</sub> /DMSO, ppm)
3			NO <sub>2</sub>	220	1.7-2.2 (m, 12H) 2.5-3.1 (m, 2H) 4.1-4.3 (m, 4H)
4			NO <sub>2</sub>	148-150	1.1-2.0 (m, 16H) 2.15-2.7 (m, 2H) 4.15 (d, J=7.7 Hz, 4H)
5			NO <sub>2</sub>	140	0.75-2.2 (m, 22H) 3.7-4.1 (m, 4H)
6			NO <sub>2</sub>	>250	0.7-1.4 (m, 8H) 2.5-3.4 (m, 2H)

実施例 71,3-ジ-n-ブチル-8-アミノキサンテン塩

50 ml の濃塩酸中に懸濁した 1,3-ジ-シクロプロピルメチル-8-ニトロキサンテン (4g, 0.014 モル) を、室温で少量ずつの錫 (8g) により処理した。混合物を次に 2 時間室温で攪拌した。得られた沈澱を除去しそしてエタノールにより結晶化して表題生成物の白色結晶を得た。収量 0.9g (23%), mp 281℃。

別法として、還元剤としてナトリウムジチオナイト (メタノール・水混合物中) を用いた。収率は 36% であつた (実施例 13 と比較)。




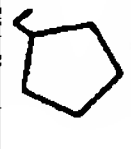
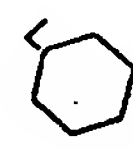
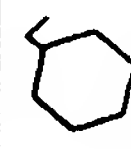
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):

ppm: 0.3-0.6 (m, 8H), 1.0-1.6 (m, 2H), 3.7-4.0 (m, 4H), 5.75 (br, 2H), 10.84 (br, D<sub>2</sub>O, 1H と交換)。

実施例 10-12

下記の化合物は、実施例 7 の化合物の製造について前述したのと同様な方法を用いて製造した。

例 2 表

実施例 No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	M. pt (°C)	<sup>1</sup> H NMRスペクトル (CDCl <sub>3</sub> 又は CDCl <sub>3</sub> /DMSO, ppm)
10			NH <sub>2</sub>	124 (分解)	1.65-2.2 (m, 12H) 2.5-3.1 (m, 2H) 3.85-4.2 (m, 4H) 6.5-8.5 (br, 4H)
11			NH <sub>2</sub>	300	1-1.9 (m, 16H) 2.15-2.7 (m, 2H) 3.65-4.0 (m, 4H) 6.45 (br, 2H) 11.20 (br, 1H)
12			NH <sub>2</sub>	300	0.7-2.2 (m, 22H) 3.65-3.95 (m, 4H) 6.51 (s, 2H) 10-13 (br, 1H)

## 実施例 13

## 1,3-ジ-シクロプロピル-8-アミノキサンチン

1,3-ジ-シクロプロピル-8-ニトロキサンチン (0.4 g, 0.0014 モル) をメタノール (20 ml) に溶解しそして撹拌しつつ室温でナトリウムジチナイトの水溶液 (5 ml 中 0.5 g) により処理した。

$\delta$ : 0.93 (t, J=6.4 Hz, 6H), 1.1-1.9 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 4.01 (t, J=6.7 Hz), 8.9 (br, D<sub>2</sub>O 1H と交換)。

## 実施例 15

## 1,3-ジ-n-ブチル-8-クロロキサンチン

1,3-ジ-n-ブチル-8-ニトロキサンチン (0.5 g, 0.0016 モル) を濃塩酸 (8 ml) とともに 18 時間還流した。反応混合物をジクロロメタン (20 ml) により抽出し、有機層を水洗して中性とし次に無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を次に真空下蒸発させることにより除きそして残渣をエタノールにより再結晶して発題化合物を得た。収量 0.38 g (73%), mp 152 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 0.97 (t, J=6.1 Hz, 6H), 1.1-2.0 (m, 8H), 4.11 (t, J=7 Hz, 4H), 13.1 (br, D<sub>2</sub>O, 1H と交換)。

## 実施例 16

## 1,3-ジ-n-ブチル-8-ブロモキサンチン

1,3-ジ-n-ブチル-8-ブロモキサンチンを、実施例 15 に記載したやり方を用い、1,3-ジ

3 時間撹拌後溶媒を真空下除き、残渣をジクロロメタンに移しそして水により抽出した (40 ml)。

無水硫酸ナトリウムにより有機層を乾燥後、溶媒を除き残渣をエタノールにより結晶とした。収量 0.06 g (17%), mp > 250 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 0.6-1.4 (m, 8H), 2.6-3.25 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 12 (br, D<sub>2</sub>O, 1H と交換)。

## 実施例 14

## 1,3-ジ-n-ブチル-8-アセトアミドキサンチン

トルエン (30 ml) 中の 1,3-ジ-n-ブチル-8-アミノキサンチン塩酸塩 (0.5 g) をトリエチルアミン (0.16 g) とともに 30 分間撹拌した。無水酢酸 (0.32 g) の添加後、混合物を 6 時間還流した。反応混合物を水により抽出し (4 × 30 ml) 有機層を分離しそして無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を次に蒸発して生成物を得た。収量 0.1 g (20%), mp 180 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):

-n-ブチル-8-ニトロキサンチン (0.5 g, 0.0016 モル) 及び濃臭化水素酸 (8 ml) から製造した。発題生成物をエタノールによる再結晶後得た。収量 0.4 g (91%), mp 178 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 0.97 (t, J=6.1 Hz, 6H), 1.1-2.0 (m, 8H), 4.11 (t, J=6.9 Hz, 4H), 13.3 (br, D<sub>2</sub>O, 1H と交換)。

## 実施例 17

## 1,3-ジ-シクロプロピルメチル-8-クロロキサンチン

1,3-ジ-シクロプロピルメチル-8-ニトロキサンチン (6 g, 0.023 モル) をジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、120 °C で 1 時間オキシ塩化磷 (14 g) と反応させた。混合物を次に水により処理し、室温で 1 時間撹拌した。沈澱を濾去し、酢酸エチルに溶解し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥しそして溶媒を真空下除いた。収量 2.5 g (40%), mp 220 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 0.35-0.65 (m, 8H), 1.05-1.65 (m, 2H),  
4.1 (d, J=7.1 Hz 4H), 13.4 (br, D<sub>2</sub>O, 1Hと交換)

#### 実施例 18

##### 1,3-ジ-シクロヘキシル-8-クロロキサンチン

1,3-ジ-シクロヘキシル-8-クロロキサンチンを、実施例17に記載したのと同様なやり方を用いてジメチルホルムアミド(6 ml)中の1,3-ジ-シクロヘキシル<sup>2</sup>-ニトロキサンチン(2 g, 0.006 モル)及びオキシ塩化磷(3.9 g)から製造した。生成物を酢酸エチルからの再結晶後結晶状生成物として得た。mp 135℃。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 1.0-2.7 (m, 20H), 4.3-5.0 (m, 2H)。

#### 実施例 19

##### 1,3-ジ-n-ブチル-8-ピペリジノキサンチン

1,3-ジ-n-ブチル-8-プロモキサンチン(2 g, 0.0029 モル)をトルエン(50 ml)に溶解した。ピペリジン(5 g, 0.0058 モル)の添加後、

(m, 12H), 11.4 (br, D<sub>2</sub>O, 1Hと交換)。

#### 実施例 21

##### 1,3-ジ-n-ブチル-8-ピロリジニルキサンチン

表題化合物を実施例19に記載したのと同様の方法を用いて、1,3-ジ-n-ブチル-8-プロモキサンチン(1 g, 0.0029 モル)及びピロリジン(0.041 g, 0.0057 モル)から製造した。表題生成物を結晶性固体として得た。mp > 250℃。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 0.97 (t, J=6.3 Hz, 6H), 1.1-2.25 (m, 12H), 3.5-3.8 (m, 4H), 3.8-4.2 (m, 4H), 10.9 (br, D<sub>2</sub>O, 1Hと交換)。

#### 実施例 22

##### 1,3-ジ-シクロプロピルメチル-8-ピロリジニルキサンチン

表題化合物を、実施例19に記載したのと同様な方法を用いて1,3-ジ-シクロプロピルメチル-8-クロロキサンチン(0.3 g, 0.0011 モル)及びピロリジン(0.2 g, 0.0028 モル)から製造し

混合物を9時間還流した。反応混合物を次に水より抽出し(4×30 ml)、有機層を無水硫酸ナトリウムにより乾燥しそして溶媒を真空下除いた。残渣をエタノールにより再結晶して表題生成物を得た。収量0.4 g(20%), mp 221℃。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 0.85-1.15 (m, 6H), 1.15-2.1 (m, 14H), 3.5-3.8 (m, 4H), 11 (br, D<sub>2</sub>O, 1Hと交換)。

#### 実施例 20

##### 1,3-ジ-シクロプロピルメチル-8-モルホリノキサンチン

1,3-ジ-シクロプロピルメチル-8-モルホリノキサンチンを、実施例19に記載したのと同様な方法を用いて、1,3-ジ-シクロプロピルメチル-8-クロロキサンチン(0.3 g, 0.001モル)及びモルホリン(0.2 g, 0.0022 モル)から製造した。表題生成物を結晶性固体として得た。mp > 250℃, 収量0.09 g(26%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 0.3-0.65 (m, 8H), 1.0-1.7 (m, 2H), 3.5-4.2

た。表題生成物を結晶性固体として得た。mp > 250℃。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 0.3-0.65 (m, 8H), 1.1-1.8 (m, 2H), 1.9-2.2 (m, 4H), 3.5-3.8 (m, 4H), 3.8-4.1 (m, 4H), 10.6 (br, D<sub>2</sub>O, 1Hと交換)。

#### 実施例 23

##### 1,3-ジ-シクロプロピルメチル-8-ビペリジニルキサンチン

表題化合物を、実施例19に記載したのと同様な方法を用いて1,3-ジ-シクロプロピルメチル-8-プロモキサンチン(1.2 g, 0.0037 モル)及びビペリジン(0.79 g, 0.009 モル)から製造した。表題生成物を結晶性固体として得た。mp > 250℃。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 0.3-0.6 (m, 8H), 1.05-1.55 (m, 2H), 1.55-1.9 (m, 6H), 3.45-3.8 (m, 4H), 3.8-4.05 (m, 4H), 13.3 (br, D<sub>2</sub>O, 1Hと交換)。

#### 実施例 24

1,3 - ジ - シクロヘキシルメチル - 8 - ビペリジ  
ニルキサンチン

表題化合物を、実施例19に記載したのと同様な方法を用いて、1,3 - ジ - シクロヘキシルメチル - 8 - プロモキサンチン (0.7 g, 0.0017 モル) 及びビペリジン (0.28 g, 0.003 モル) から製造した。表題生成物を結晶性固体として得た。mp  $26\frac{1}{2}^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 0.75 - 2.2 (m, 28H), 3.5 - 3.75 (m, 4H), 3.75 - 4.05 (m, 4H), 10.72 (br. D<sub>2</sub>O, 1Hと交換)。

実施例 25

1,3 - ジ - シクロヘキシルメチル - 8 - プロモキ  
サンチン

表題化合物を、実施例15に記載したのと同様な方法を用いて32時間かけて1,3 - ジ - シクロヘキシルメチル - 8 - ニトロキサンチン (1 g, 0.0026 モル) 及び濃臭化水素酸 (40 ml, 48%) から製造した。表題生成物を結晶性固体として得た。mp  $247^{\circ}\text{C}$ 。

Dに溶解し、次に5.9 gの亜硝酸ナトリウムを加えそして60℃で13.4 mlの濃酸を撹拌しつつ徐々に加えた。色が黄色から紫色に変った後に、混合物を100℃に加熱し3.1 gのナトリウムジチオナイト (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) を少量ずつ加えた。

次に混合物を180 ~ 190℃に加熱しそしてこの温度に30分間保った。

冷却後沈殿を吸引し、50 mlの水により洗いトルエンにより再結晶した。収量22.5 g, mp  $203^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 0.44 - 0.54 (8H, q); 1.18 - 1.57 (2H, m); 3.98 - 4.12 (4H, 2d); 7.81 (1H, s); 12.8 - 13.2 (1H, s, D<sub>2</sub>Oと交換)。

参考例 2

1,3 - ジ - シクロブチルメチルキサンチン

1,3 - ジ - シクロブチルメチルキサンチンは、参考例1に記載したのと同様な方法を用いて1,3 - ジシクロブチルメチル - 6 - アミノウラシルから製造した。表題化合物を結晶性固体として単離した。mp  $191^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 0.75 - 2.2 (m, 22H), 3.89 (d, J=7.2 Hz, 4H) 13.45 (br. D<sub>2</sub>O, 1Hと交換)。

実施例 26

1,3 - ジ - シクロヘキシル - 8 - ニトロキサンチ  
ン

表題化合物を、実施例1に記載したのと同様な方法を用いて1,3 - ジ - シクロヘキシルキサンチン (1.5 g, 0.0044 モル) 及び濃硝酸 (0.56 g) から製造した。表題生成物を結晶性固体として得た。mp  $> 250^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 0.8 - 2.7 (m, 20H), 4 - 5 (m, 2H)。

参考例 1

1,3 - ジ - シクロプロピルメチルキサンチン

1,3 - ジ - シクロプロピルメチルキサンチンを Chem. Berichte 88, 1306~1312, 1955 に記載されたのと同様な方法を用いて製造した。20.2 g (0.0855 モル) の1,3 - ジ - シクロプロピルメチル - 6 - アミノ - ウラシルを100 mlのホルムアミ

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 1.6 - 2.3 (12H, m); 2.4 - 3.2 (2H, m); 4.16 (2H, d, J=7.0 Hz); 4.21 (2H, d, J=7.3 Hz); 7.76 (1H, d, J=1.3 Hz, D<sub>2</sub>Oと交換してsを生ずる); 12.7 (1H, br. s, D<sub>2</sub>Oと交換)。

参考例 3

1,3 - ジ - シクロペンチルメチルキサンチン

1,3 - ジ - シクロペンチルメチルキサンチンを、参考例1に記載したのと同様な方法を用いて1,3 - ジ - シクロペンチルメチル - 6 - アミノウラシルから製造した。表題化合物を結晶性固体として単離した。mp  $208^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$ : 1.0 - 2.0 (16H, m); 2.2 - 2.9 (2H, m); 4.0 - 4.3 (4H, m); 7.78 (1H, d, J=1.2 Hz, D<sub>2</sub>Oと交換してsを生ずる); 12.9 (1H, br. s, D<sub>2</sub>Oと交換)。

参考例 4

1,3 - ジ - シクロヘキシルメチルキサンチン

1,3 - ジ - シクロヘキシルメチルキサンチンを、参考例1に記載したのと同様な方法を用いて1,3

-ジ-シクロヘキシルメチル-6-アミノウラシルから製造した。表題化合物を結晶性固体として単離した。mp 237℃。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$  :

$\delta$ : 0.8-2.2 (22H, m); 3.85-4.15 (4H, m, (dd))  
7.73 (1H, s); 13.1 (1H, br. s,  $\text{D}_2\text{O}$ と交換)。

#### 参考例 5

1,3-ジ-シクロプロピルメチル-6-アミノウラシル

1,3-ジ-シクロプロピルメチル-6-アミノウラシルを、J.Org.Chem.16, 1879-1890 (1951)に記載したのと同様な方法を用いて製造した。

22.6g (0.138 モル)のN,N'-ジシクロプロピルメチル尿素(参考例1より)を、70℃で2時間44ml (0.43 モル)の無水酢酸及び14g (0.165 モル)のシアノセチン酸(cyanocetic acid)により処理した。

冷却及び15mlの水の添加後、40mlの50% NaOH-水溶液を撹拌しつつ45℃で混合物に徐々に滴下

1,3-ジ-シクロヘキシルメチル-6-アミノウラシル

1,3-ジ-シクロヘキシルメチル-6-アミノウラシルを、参考例5に記載したのと同様な方法を用いてN,N'-ジ-シクロヘキシルメチル尿素から製造した。表題化合物を結晶性固体として単離した。mp 185℃。

#### 参考例 8

N,N'-ジ-シクロプロピルメチル尿素

N,N'-ジ-シクロプロピルメチル尿素(mp 124℃)をJ.Org.Chem.16, 1879-1890(1951)に記載されたのと同様な方法を用いて製造した。

68.2g (0.634 モル)のシクロプロピルメチルアミン塩酸塩(水800ml中)を、水100mlに溶解した25gの水酸化ナトリウムにより処理し、混合物を-15℃に冷却した。

ホスゲン33gを撹拌しつつ毛管を通して徐々に導入した。次に混合物を1時間撹拌し、必要に応じて0.1N HClによる酸性化後生成物をジクロロメタンにより抽出した。

した。

室温で1時間撹拌後、アルカリ性の強い溶液を分離しそして油性残渣を60mlの水により注意深く洗った。

半固体の残渣を220mlのメタノールに溶解しそして撹拌しつつ1lの水に滴下した。それにより生成物が晶出した。収量: 25.5g, 78.5%。mp (約) 85-95℃(ワックス状)。

#### 参考例 6

1,3-ジ-シクロペンチルメチル-6-アミノウラシル

1,3-ジ-シクロペンチルメチル-6-アミノウラシルを、参考例5に記載されたのと同様な方法を用いてN,N'-ジ-シクロペンチルメチル尿素から製造した。表題化合物を結晶性固体として単離した。mp 108℃。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$  :

$\delta$ : 1.0-2.6 (18H, m); 3.86 (4H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ); 4.98 (3H, m, 2H,  $\text{D}_2\text{O}$ と交換)。

#### 参考例 7

水洗且無水硫酸ナトリウム<sup>2</sup>乾燥後、生成物が酒媒の蒸発後得られた。収量21g (約40%)。

水性相から、20gの未反応付加物(シクロプロピルメチルアミン塩酸塩)が得られた。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$  :

$\delta$ : 0.06-0.59 (8H, m); 0.72-1.06 (2H, m); 3.01-3.09 (4H, d); 4.66 (1H, br. s,  $\text{D}_2\text{O}$ との交換)。

#### 参考例 9

N,N'-ジ-シクロブチルメチル尿素

N,N'-ジ-シクロブチルメチル尿素を、参考例8に記載したのと同様な方法を用いてシクロブチル<sup>2</sup>アミンから製造した。表題化合物を結晶性固体として単離した。mp 155℃。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$  :

$\delta$ : 1.4-2.8 (14H, m); 3.0-3.3 (4H, m); 4.59 (2H, br. s,  $\text{D}_2\text{O}$ との交換)。

#### 参考例 10

N,N'-ジ-シクロペンチルメチル尿素

N,N'-ジ-シクロペンチルメチル尿素を、参考



例8に記載したのと同様な方法を用いてシクロペンチルメチルアミンから製造した。表題化合物を結晶性固体として単離した。mp 150℃。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$ : 1.0-2.2 (18H, m); 2.9-3.2 (4H, m); 4.59 (2H, br. s,  $\text{D}_2\text{O}$ との交換)。

#### 参考例 11

##### N,N'-ジ-シクロヘキシルメチル尿素

N,N'-ジ-シクロヘキシルメチル尿素を、参考例8に記載したのと同様な方法を用いてシクロヘキシルメチルアミンから製造した。表題化合物を結晶性固体として単離した。mp 159℃。

#### 薬理学上のデータ

##### a) 環式 AMP ホスホジエステラーゼの阻害

##### 方法

用いた方法は、Biochem.J. 158, 603 (1976)に Arch, J.R.S. 及び Newsholme, E.A に記載した方法であつた。

赤血球を、軟膜の除去をともなう遠心分離の反復及び等張性バッファー〔組成 (mM): NaCl 13.7,

KCl 4,  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  1.8,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  0.8,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0.2,  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  0.7, ヘベス 3.4; pH 7.4〕による洗浄により Na-くえん酸塩 (16 mM; 0.1 ml/ml 血液) 抗凝固血液から得た。

ホスホジエステラーゼを、赤血球と4容量の 7 mM ホスフエートバッファー (pH 7.4) とを混合し、次に超音波処理 ( $3 \times 10$  秒; 100 W) し次に  $4200 \times g$  で30分間遠心分離することにより抽出した。

すべての上澄み液を抽出媒体中に希釈し、そして前述の文献に記載した放射線化学の方法を用いて、調製6時間以内にホスホジエステラーゼ活性についてアッセイした。

##### 結果

##### b) 血液好酸球の誘発及び薬剤の効果

##### 動物

体重 250 ~ 300 g のオスの Charles River Sprague Dawley 種ラットを用いた。

用いた方法は、Laycock ら (Int. Arch. Appl. Immunol., (1986) 81, 363) により記載されたものの変法であつた。

粒径 40 ~ 120 ミクロンの Sephadex G 200 を 0.5 ml/ml で等張性塩水に懸濁し、4℃で48時間貯蔵した。1 ml の懸濁液を 0.2 及び 5 日にラットに静脈内投与した。コントロール群に塩水を投与した。テスト化合物は、それぞれの機会に Sephadex 前に投与され、接触時間は Sephadex 投与時に最大の活性を生ずることが予想された。血液は、全白血球カウント及び分化白血球カウントの測定のために7日にラットの尾の静脈から採られた。

少なくとも6匹の動物のコントロール群が、化合物が評価されるそれぞれのときに含まれた。コントロール群には Sephadex 及びテスト化合物のない媒体が与えられた。薬剤処理動物の結果をコント

実施例No	Ki [μM] c-AMP ホスホジエステラーゼ (赤血球)
1	17
2	15.9
3	6.1
4	4.8
5	5.4
7	1.3
9	1.6
10	0.53
11	0.57
13	14
17	15.1
18	23
19	<100
20	11.5
22	29.7
23	55.9
25	7.9

ロール群と比べた。一方、もし任意の実験に関するコントロール群の平均がコントロール群のすべての合計の平均と統計的に異つていないならば、その実験に関する被処理動物の結果はすべてのコントロール群の合計の平均と比べられた。

全白血球カウント及び分化白血球カウント

ラットの尾静脈から採られた20μlの血液サンプルを、10 mlのIsoton IIに加え、30分以内にZaponin (3滴)を加えて赤血球を分解した。5分後全細胞カウントはCoulter Counter Model DNを用いて測定した。分化白血球カウントは、May-Grunwald及びGiemsaステインによる顕微鏡スライド上の血液を固定し染色することにより行われた。最低400個の細胞が各スライド上にカウントされた。

統計処理

確率値はステューデントのtテストを用いて計算した。

結果

ラットにおけるSephadex誘発好酸球に対するテ

スト化合物の作用は、第3表に示される。テスト化合物は、Sephadexの注入30分前に経口投与される。テスト化合物が投与量依存関係で誘発された好酸球を阻害することを、結果は示す。

第 3 表		
テスト化合物	投与量 (mg/kg) (経口-30分)	コントロールの 平均±SEM (n=12以上)
媒体添加コントロール	—	100±7
+ Sephadex i.v.		
負のコントロール	—	10±0.9***
塩水 i.v.		
実施例 1	25.0	109±6
実施例 7	25.0	91±6
実施例 9	2.0	48±7***
	0.2	61±8**
実施例 10	5.0	47±4***

註

\*\* p<0.01      \*\*\* p<0.001

代理人 弁理士 秋 沢 政 光  
他 1 名

第1頁の続き

⑤Int.Cl. <sup>9</sup>	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/52	ABF ABN ABR ACD	7375-4C
C 07 D 473/06 473/08		8829-4C 8829-4C
⑦発明者	バーバラ・アン・スパ イサー	イギリス国、サリ州ケイティ18・5エックスキュー、エブ ソン、ユートリーボトムロード、グレートバー、ビーチヤ ム ファーマシユーチカルズ (番地なし)
⑦発明者	ハリー・スミス	イギリス国、サリ州ケイティ18・5エックスキュー、エブ ソン、ユートリーボトムロード、グレートバー、ビーチヤ ム ファーマシユーチカルズ (番地なし)
⑦出願人	ビーチヤム・グルー プ・ビーエルシー	イギリス国、ミドルセックス州、ブレントフォード、グレ ートウエストロード、エスピーハウス (番地なし)

自発手続補正書

平成 2 年 4 月 27 日

特許庁 長 官 殿

1. 事件の表示

特願平 2 - 75359 号

2. 発明の名称

新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

3. 補正をする者

事件との関係 出 願 人

住 所 西ドイツ国、ノイス404、ストレゼマナレー6

名 称 ビーチャム・ウェルフィン・ゲーエムベーハー・ウント  
・コンパニー・カーゲー

4. 代 理 人

居 所 東京都中央区日本橋兜町12番1号 太洋ビル

電話(666) 6 5 6 3

氏 名 (5792) 弁理士 秋 沢 政 光



5. 補正により増加する<sup>請求項</sup>発明の数 な し

6. 補正の対象 明 細 書

7. 補正の内容 別紙の通り手書明細書のタイプ  
(内容に変更なし)

